



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.008  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.008  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1568-1572.

· 专题研究 ·

## 多灶甲状腺微小乳头状癌的临床特征分析

严丽, 李清怀, 冀宏, 郝芳

(河北医科大学第二医院 甲状腺乳腺外科, 河北 石家庄 050000)

### 摘要

**目的:** 探讨多灶甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 的临床病理特征。

**方法:** 回顾性分析 2013 年 5 月—2016 年 4 月 297 例手术治疗并经病理证实的 PTMC 患者临床资料。

**结果:** 297 例 PTMC 患者中, 多灶 PTMC 70 例 (23.6%)。与单灶 PTMC 患者比较, 多灶 PTMC 患者肿瘤直径小 (0.54 cm vs. 0.69 cm)、包膜侵犯率高 (18.6% vs. 8.8%)、行甲状腺全切比例高 (87.1% vs. 41.4%), 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。癌灶数  $\geq 3$  多灶 PTMC 患者与癌灶数 = 2 的 PTMC 患者比较, 前者合并双侧癌的比例增高 (88.2% vs. 44.4%)、中央区淋巴结转移的比例增高 (47.1% vs. 22.2%), 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** 多灶 PTMC 的病灶更为微小且更易出现包膜侵犯; 多灶 PTMC 的病灶数越多合并双侧癌和中央区淋巴结转移的风险就越大; 多灶 PTMC 应常规行预防性中央区淋巴结清扫。

### 关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 病理学, 临床  
中图分类号: R736.1

## Clinical features of multifocal papillary thyroid microcarcinoma

YAN Li, LI Qinghui, JI Hong, HAO Fang

(Department of Thyroid and Breast Surgery, the Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

### Abstract

**Objective:** To investigate the clinical features of multifocal papillary thyroid microcarcinoma (PTMC).

**Methods:** The clinical data of 297 patients undergoing surgical treatment and pathologically diagnosed as PTMC from May 2013 to April 2016 were retrospectively analyzed.

**Results:** Among the 297 PTMC patients, 70 cases (23.6%) had multifocal PTMC. In patients with multifocal PTMC compared with those with unifocal PTMC, the tumor size was smaller (0.54 cm vs. 0.69 cm), but the incidence of capsular invasion (18.6% vs. 8.8%) and proportion of cases undergoing total thyroidectomy (87.1% vs. 41.4%) were increased, and all the differences had statistical significance (all  $P < 0.05$ ). In multifocal PTMC patients with  $\geq 3$  lesions compared with those with 2 lesions, the proportion of cases with bilateral involvement (88.2% vs. 44.4%) and central lymph node metastasis (47.1% vs. 22.2%) were increased, and both differences had statistical significance (both  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The lesion of multifocal PTMC is relatively small but prone to capsular invasion. The larger the number of lesions in multifocal PTMC patients, the higher is the risk of bilateral cancer involvement and central lymph node metastasis. Routine prophylactic central lymph node dissection is recommended for multifocal PTMC.

收稿日期: 2016-08-17; 修订日期: 2016-10-20。

作者简介: 严丽, 河北医科大学第二医院副主任医师, 主要从事甲状腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 严丽, Email: yolo676@aliyun.com

**Key words** Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; Multifocal; Pathology, Clinical  
**CLC number:** R736.1

甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 是肿瘤最大直径  $\leq 1$  cm 的甲状腺乳头状癌, 多灶 PTMC 是指具有 2 个或 2 个以上病灶的 PTMC, 约占 PTMC 的 20%~40%。随着术前超声诊断水平和针吸活检技术的提高, 很多多灶 PTMC 在术前就被确诊<sup>[1]</sup>。但是仍有一部分 PTMC 的多个病灶在术前, 甚至术中都未能全部明确诊断, 而在术后病理诊断时被偶然发现, 导致手术范围不够或未行预防性中央区淋巴结清扫而进行二次手术。本文回顾性分析了 70 例多灶 PTMC 患者的临床资料, 探讨与多灶 PTMC 相关的临床病理因素, 希望对临床诊断和治疗提供一定的指导意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2013 年 5 月—2016 年 4 月我科收治的 70 例经术后病理证实的多灶 PTMC 患者。所有患者均为首次手术, 既往均未接受过颈部手术。腺叶、峡部切除+单侧中央区 (VI 区) 淋巴结清扫术 7 例, 腺叶、峡部切除+对侧部分切除+单侧 VI 区淋巴结清扫术 2 例, 甲状腺全切+单侧 VI 区淋巴结清扫术 20 例, 甲状腺全切+双侧 VI 区淋巴结清扫术 41 例 (其中 2 例同时行单侧侧颈部 II~V 区淋巴结清扫术, 1 例同时行双侧侧颈部 II~V 区淋巴结清扫术)。所有手术术中均全程显露喉返神经并加以保护, 同时注意寻找并保护甲状旁腺。

### 1.2 观察指标

分析年龄、性别、肿瘤直径、包膜侵犯、中央区淋巴结转移、侧颈部淋巴结转移和术前 TSH 水平与多灶 PTMC 之间的关系。分析肿瘤直径、双侧癌、包膜侵犯、中央区淋巴结转移和侧颈部淋巴结转移与多灶 PTMC 病灶数之间的关系。随访采用电话形式或门诊就诊电子记录, 以患者末次随访时间为截点 (截止日期为 2016 年 7 月 31 日)。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 年

龄、性别、包膜侵犯、中央区淋巴结转移、侧颈部淋巴结转移、双侧癌与多灶 PTMC 和多灶 PTMC 病灶数间的关系采用  $\chi^2$  检验。肿瘤直径和术前 TSH 水平与多灶 PTMC 和多灶 PTMC 病灶数间的关系采用两独立样本 t 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

297 例 PTMC 患者中, 多灶 PTMC 70 例, 占 23.6%。70 例多灶 PTMC 患者中男 14 例 (20.0%), 女 56 例 (80.0%), 男女比例为 1:4; 年龄 21~66 岁, 平均 (46.67  $\pm$  10.56) 岁; 15 例合并结节性甲状腺肿, 2 例合并桥本氏甲状腺肿, 1 例合并甲状腺机能亢进症; 左叶 12 例, 右叶 12 例, 双叶 46 例。70 例多灶 PTMC 的总癌灶数为 189 个, 单个病例最多癌灶数为 8 个, 平均癌灶数为 2.7 个; 肿瘤直径 0.1~1.0 cm, 平均直径为 (0.54  $\pm$  0.21) cm。术后合并暂时性低钙血症 14 例 (20.0%), 合并暂时性声音嘶哑 1 例 (1.4%), 均于术后 3 个月内均恢复正常。70 例多灶 PTMC 患者术后均应用左甲状腺素行 TSH 抑制治疗, 随访 3~39 个月均健在, 且均未出现局部复发和转移。

### 2.2 多灶 PTMC 与临床相关因素的关系

与单灶 PTMC 比较分析结果显示, 多灶 PTMC 肿瘤直径小, 但包膜侵犯率高、甲状腺全切率高 (均  $P < 0.05$ ), 而其他因素包括年龄、性别、中央区和侧颈部淋巴结转移、与术前 TSH 水平均无明显差异 (均  $P > 0.05$ ) (表 1)。

多灶 PTMC 病灶数与临床病理因素的分析结果显示, 双侧癌和中央区淋巴结转移与多灶 PTMC 的癌灶数有关 (均  $P < 0.05$ ), 而肿瘤直径、包膜侵犯和侧颈部淋巴结转移与多灶 PTMC 的癌灶数无关 (均  $P > 0.05$ ) (表 2)。

表1 多灶PTMC与临床因素的关系

因素	多灶 PTMC (n=70)	单灶 PTMC (n=227)	P
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	46.67 $\pm$ 10.56	45.84 $\pm$ 11.77	0.619
性别 [n (%)]			0.718
女	56 (80.0)	177 (78.0)	
男	14 (20.0)	50 (22.0)	
肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$ )	0.54 $\pm$ 0.21	0.69 $\pm$ 0.23	<0.001
包膜侵犯 [n (%)]			0.023
有	13 (18.6)	20 (8.8)	
无	57 (81.4)	207 (91.2)	
中央区淋巴结 [n (%)]			0.176
有转移	24 (34.3)	59 (26.0)	
无转移	46 (65.7)	168 (74.0)	
侧颈部淋巴结 [n (%)]			0.145
有转移	3 (4.3)	3 (1.3)	
无转移	67 (95.7)	224 (98.7)	
术前 TSH ( $\mu$ U/mL, $\bar{x} \pm s$ )	2.07 $\pm$ 1.73	1.82 $\pm$ 1.21	0.359
TNM 分期 [n (%)]			0.181
I	46 (65.7)	168 (74.0)	
III	21 (30.0)	56 (24.7)	
IVa	3 (4.3)	3 (1.3)	
手术范围 [n (%)]			<0.001
甲状腺腺叶、峡部切除 / 甲状腺腺叶、峡部 + 对侧部分切除 + 中央 区淋巴结清扫术	9 (12.9)	133 (58.6)	
甲状腺全切 + 中央区淋 巴结清扫术	61 (87.1)	94 (41.4)	

表2 多灶PTMC中病灶数目与临床因素的关系

因素	病灶数		P
	2 (n=36)	$\geq$ 3 (n=34)	
肿瘤直径 (cm, $\bar{x} \pm s$ )	0.54 $\pm$ 0.25	0.55 $\pm$ 0.18	0.743
双侧癌 [n (%)]			<0.001
是	16 (44.4)	30 (88.2)	
否	20 (55.6)	4 (11.8)	
包膜侵犯 [n (%)]			0.673
是	6 (16.7)	7 (20.6)	
否	30 (83.3)	27 (79.4)	
中央区淋巴结 [n (%)]			0.029
有转移	8 (22.2)	16 (47.1)	
无转移	28 (77.8)	18 (52.9)	
侧颈部淋巴结 [n (%)]			0.109
有转移	0 (0.0)	3 (8.8)	
无转移	36 (100.0)	31 (91.2)	

### 3 讨论

PTMC具有恶性程度低, 临床预后好的特点, 其死亡率<0.5%。但是, 仍有一部分PTMC具有较

高的侵袭性, 引起术后局部复发、淋巴结和远处转移<sup>[2-5]</sup>。很多研究<sup>[6-10]</sup>表明, 多灶意味着PTMC具有更差的预后, 是疾病持续存在和复发的独立高风险因素。多灶PTMC的复发率为11%, 而单灶PTMC的复发率仅为4%。临床上, 一部分多灶PTMC的病灶极其微小 (肿瘤直径<0.5 cm) 或影像学特征不典型, 在术前检查中被漏诊, 导致手术范围不够而行二次手术。因此, 除了要进一步提高术前检查的精准性外, 了解与多灶PTMC相关的临床病理因素同样非常重要。本文回顾性分析了297例PTMC的病例资料, 其中多灶PTMC 70例, 占23.6%。70例多灶PTMC均为超声提示恶性而行手术, 其中有3例术前超声提示单灶, 术后证实为多灶, 漏诊的病灶肿瘤直径均<0.5 cm。中央区淋巴转移24例, 其中5例为术前超声提示转移。侧颈部淋巴结转移3例, 术前超声均明确诊断。说明术前超声在判断甲状腺结节良恶性和侧颈部淋巴结转移方面具有显著优势, 但在判断中央区淋巴结转移方面仍存在局限性。

肿瘤直径是判断肿瘤分期和预后的重要因素, 以往研究<sup>[11-12]</sup>认为, PTMC直径 $\geq$ 0.5 cm时中央区淋巴结转移和复发的风险显著高于肿瘤直径<0.5 cm; 也有研究<sup>[13]</sup>将临界值定为0.7 cm, 认为肿瘤直径 $\geq$ 0.7 cm是双侧PTMC和中央区淋巴结转移的独立预测因素。Zhao等<sup>[14]</sup>统计了1 586例PTMC病例资料, 提出了肿瘤总直径 (total tumor diameter, TTD) 的概念。当TTD $\leq$ 1 cm时多灶PTMC与单灶PTMC的淋巴结转移情况无统计学差异; 当TTD为1~2 cm时, 多灶PTMC与直径为1~2 cm的非PTMC的淋巴结转移情况是相似的; TTD>1 cm时, 多灶PTMC的淋巴结转移率显著高于单灶PTMC ( $P<0.05$ ), 建议TTD>1 cm的多灶PTMC应常规行中央区淋巴结清扫。有学者<sup>[15]</sup>将多灶PTMC的病灶分为原发灶和继发灶, 直径最大的为原发灶, 其余均为继发灶。统计发现原发灶的直径显著高于继发灶的直径 [(0.63  $\pm$  0.22) cm vs. (0.32  $\pm$  0.18) cm,  $P<0.05$ ], 且术前漏诊病灶均为继发灶。本组结果显示, 多灶PTMC的肿瘤直径明显小于单灶PTMC的肿瘤直径 ( $P<0.05$ ); 将多灶PTMC分成2个病灶组和 $\geq$ 3个病灶组, 两者在肿瘤直径上无统计学差异 ( $P>0.05$ )。说明多灶PTMC的病灶中大多数很微小, 术前影像学检查和术后

病理检测中要仔细甄别。

本组资料显示,多灶PTMC中双侧甲状腺累及达65.7%,当癌灶数 $\geq 3$ 个时合并双侧癌的几率显著高于2个癌灶时( $P < 0.05$ )。本组70例多灶PTMC中行甲状腺全切61例,显著高于单灶PTMC行甲状腺全切的比例( $P < 0.001$ )。说明多灶意味着有更高的双侧癌的风险,当一侧叶诊断为多灶PTMC时应仔细辨别对侧叶结节的良恶性,避免漏诊和漏治。对于确诊的双侧PTMC应常规行甲状腺全切;对于局限于单侧叶的多灶PTMC可行甲状腺腺叶+峡部切除,术后要密切随访对侧腺叶。

包膜侵犯和淋巴结转移是影响PTMC分期和预后的重要因素。很多研究<sup>[16-21]</sup>表明包膜侵犯的患者更易合并多灶及淋巴结转移。Kim等<sup>[22]</sup>分析了1 661例PTMC患者病例资料,发现多灶PTMC患者的包膜侵犯率、淋巴结转移率、TNM分期、手术范围、术后放射碘治疗比例均显著高于单灶PTMC。Vasileiadis等<sup>[23]</sup>分析了276例PTMC的病例资料,认为多灶、双侧癌、肿瘤直径 $> 0.5$  cm和包膜侵犯是中央区淋巴结转移的高风险因素。本组结果显示,多灶PTMC较单灶PTMC更易出现包膜侵犯( $P = 0.023$ ),但多灶病例中病灶数目的多少与包膜侵犯无明显关系( $P > 0.05$ )。多灶PTMC中央区淋巴结转移和侧颈部淋巴结转移的比例均高于单灶PTMC,但无统计学意义; $\geq 3$ 个病灶的PTMC中央区淋巴结转移率显著高于2个病灶的PTMC。说明多灶PTMC中的病灶数目是中央区淋巴结转移的高风险因素,病灶数目越多中央区淋巴结转移的风险也就越大。本组所有患者均行预防性中央区淋巴结清扫,术后出现暂时性低钙血症14例,暂时性声音嘶哑1例,均在术后3个月内恢复。说明多灶PTMC应常规行预防性中央区淋巴结清扫术,对于专业的甲状腺外科医生中央区淋巴结清扫并不会增加甲状旁腺和喉返神经损伤的风险<sup>[24-25]</sup>。

本组所有患者术后常规应用左甲状腺素行TSH抑制治疗,随访3~39个月不等,均未出现局部复发和转移。说明PTMC是一类恶性度低、预后好的疾病,对于多灶PTMC只要早期发现早期治疗也能获得非常好的预后。

综上所述,多灶PTMC相对于单灶PTMC更易出现包膜侵犯、中央区淋巴结转移和并发双侧

癌,且肿瘤病灶也更为微小。超声医生和外科医生要更为仔细的甄别每一个病灶,避免漏诊的发生。同时,对于多灶PTMC的治疗应采取更为积极的方式,如甲状腺全切、预防性中央区淋巴结清扫,甚至放射性碘治疗。

#### 参考文献

- [1] Lee YC, Eun YG, Sohn YM, et al. Predictive factors for occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma by preoperative ultrasonographic and pathological features[J]. *World J Surg*, 2015, 39(7):1736-1741.
- [2] Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(1):48-52.
- [3] Giordano D, Gradoni P, Oretti G, et al. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Clin Otolaryngol*, 2010, 35(2):118-124.
- [4] Lu ZZ, Zhang Y, Wei SF, et al. Outcome of papillary thyroid microcarcinoma: study of 1,990 cases[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(3):672-676.
- [5] Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(1):25-28.
- [6] Karatzas T, Vasileiadis I, Charitoudis G, et al. Bilateral versus unilateral papillary thyroid microcarcinoma: predictive factors and associated histopathological findings following total thyroidectomy[J]. *Hormones (Athens)*, 2013, 12(4):529-536.
- [7] Kim HJ, Sohn SY, Janq HW, et al. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma[J]. *World J Surg*, 2013, 37(2):376-384.
- [8] Kuo SF, Lin SF, Chao TC, et al. Prognosis of multifocal papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013(6):477-490.
- [9] Lin JD, Chao TC, Hsueh C, et al. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(9):2609-2616.
- [10] Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:914. doi: 10.1186/1471-2407-14-914.
- [11] Lee SH, Lee SS, Jin SM, et al. Predictive factors for central compartment lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(4):659-662.
- [12] 年云鹏, 邹宇量, 王建中. 甲状腺微小癌淋巴转移危险因素的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):1043-1050.

Nian YP, Zou YL, Wang JZ. Risk factors for lymphatic metastasis



- of thyroid microcarcinoma: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(7):1043-1050.
- [13] Zhou YL, Gao EL, Zhang W, et al. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis:a retrospective study[J]. World J SurgOncol, 2012, 10:67. doi:10.1186/1477-7819-10-67
- [14] Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Ann SurgOncol, 2013, 20(3):746-752.
- [15] So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2015, 8(2):174-178.
- [16] Kim WY, Kim HY, Son GS, et al. Clinicopathological, immunohistochemical factors and recurrence associated with extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(1):50-55.
- [17] He Q, Zhuang D, Zheng L, et al. The surgical management of papillary thyroid microcarcinoma: a 162-month single-center experience of 273 cases[J]. AmSurg, 2012, 78(11):1215-1218.
- [18] Huang G, Tian X, Li Y, et al. Clinical characteristics and surgical resection of multifocal papillary thyroid carcinoma:168 cases[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12):5802-5807.
- [19] Xu D, Lv X, Wang S, et al. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Int J ClinExp Pathol, 2014, 7(9):6199-6205.
- [20] Xiang Y, Lin K, Dong S, et al. Prediction of central lymph node metastasis in 392 patients with cervical lymph node-negative papillary thyroid carcinoma in Eastern China[J]. Oncol Lett, 2015, 10(4):2559-2564.
- [21] 高庆军, 王南鹏, 赵代伟. CN0期甲状腺乳头状微小癌中央区淋巴结隐性转移危险因素[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1504-1510.
- Gao QJ, Wang NP, Zhao DW. Risk factors for occult central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1504-1510.
- [22] Kim KJ, Kim SM, Lee YS, et al. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size:a retrospective study of 2,309 consecutive patients[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1):125-131.
- [23] Vasileiadis I, Karakostas E, Charitoudis G, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications fortreatment in 276 patients[J]. Eur J ClinInvestig, 2012, 42(42):657-664.
- [24] 陈征, 吕晶. 甲状腺微小癌颈淋巴结转移危险因素分析及手术范围的探讨[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):659-664.
- Chen Z, Lu J. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis and the scope of surgical dissection in thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):659-664.
- [25] 林晓东, 陈晓意, 黄宝骏, 等. 预防性颈中央区淋巴结清扫对cN0分化型甲状腺癌分期与复发危险度分层的意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):633-637.
- Lin XD, Chen XY, Huang BJ, et al. Significance of prophylactic central lymph node dissection in tumor stage classification and risk stratification of recurrence for cN0 differentiated thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):633-637.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 严丽, 李清怀, 冀宏, 等. 多灶甲状腺微小乳头状癌的临床特征分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(11):1568-1572. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.008

**Cite this article as:** Yan L, Li QH, Ji H, et al. Clinical features of multifocal papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(11):1568-1572. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.008